

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
 AN 1994-100832 [12] WPIDS Full-text
 DNC C1994-046423
 TI New, platelet agglutination inhibitors - are isoquinoline sulphonamide
 derivs. used for the treatment and prevention of e.g. venous thrombosis
 and pulmonary thromboembolism..
 DC B02
 IN SATO, T; SETO, M
 PA (ASAHI) ASAHI KASEI KOGYO KK
 CYC 21
 PI WO 9405290 A1 19940317 (199412)* JA 40 A61K031-47 <--
 RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE
 W: CA FI KR US
 JP 06080569 A 19940322 (199416) 8 A61K031-47
 ADT WO 9405290 A1 WO 1993-JP1209 19930827; JP 06080569 A JP 1992-235841
 19920903
 PRAI JP 1992-235841 19920903
 IC ICM A61K031-47
 ICS A61K031-495; A61K031-55; C07D217-02; C07D217-22; C07D217-24;
 C07D405-12; C07D405-14
 AN 1994-100832 [12] WPIDS Full-text
 AB WO 9405290 A UPAB: 19940510
 The platelet aggregation inhibitors are of formula (I) or their salts, where
 R1 = H, Cl or OH; when R1=H, then A = opt. substd. 2-6C alkylene, where substit.
 may be at least one 1-10C alkyl, cinnamyl, phenyl or benzyl; R2 = H or less than
 6C cycloalkyl; R3 = H or 1-6C alkyl, cinnamyl, phenyl or benzyl; R4 = H, 1-6C
 alkyl, phenyl, benzyl, benzoyl, cinnamyl, cinnamoyl, furoyl or a gp. (i) or (ii),
 or R2 and R3 may be a less than 4C alkylene, opt. substd. by at least one 1-10C
 alkyl, phenyl or benzoyl. Alternatively, R2 and R3 may bond, opt. via O, and
 form a 5-6 membered heterocyclic involving the neighbouring N. R5 = 1-6C alkyl;
 R6, R7 = H, or methyl, or together may form a 2-4C alkylene; when R1 = Cl or
 OH, then A = 2-6C alkylene, opt. substd. by at least one 1-6C alkyl; R2 and R3
 = H, 1-6C alkyl, or less than 6C cycloalkyl, or together may form ethylene or
 trimethylene opt. substd. by at least one 1-6C alkyl; R4 = H, 1-6C alkyl or gp.
 (ii); R6, R7 = H, methyl.
 USE - (I) are used in the treatment and prevention of e.g. thrombosis following
 blood vessel surgery, venous thrombosis, or pulmonary thromboembolism.
 Dwg.0/0

Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-80569

(43) 公開日 平成6年(1994)3月22日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A C B	9360-4C		
31/495				
31/55				
C 0 7 D 217/02				
217/22				

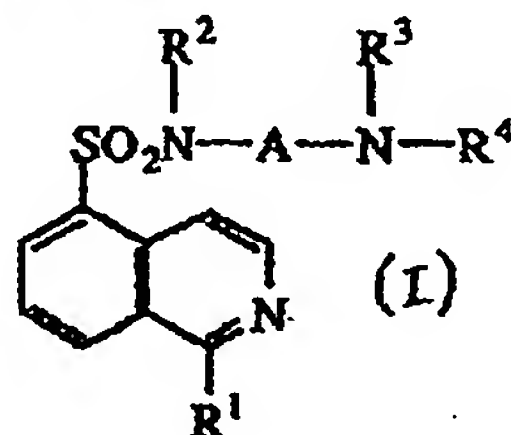
審査請求 未請求 請求項の数1(全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-235841	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成4年(1992)9月3日	(72) 発明者	瀬戸 実 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成 工業株式会社内
		(72) 発明者	佐藤 多恵 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成 工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 血小板凝集阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式 (I) で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤。



〔式中、R¹は水素、塩素又は水酸基、R²は水素原子、R³は水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基、R⁴は水素原子、アルキル基、アリール基など、Aは無置換又は置換のC₂～6アルキレンを示す〕

【効果】 この血小板凝集阻害剤は、血小板凝集が誘因の一つである虚血性脳血管障害、心筋梗塞、四肢末端血栓症などに伴う血流不全の改善に有用である。

(2)

特開平6-80569

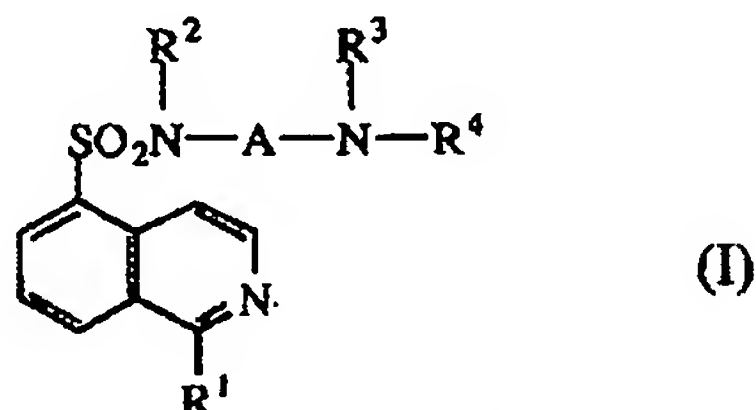
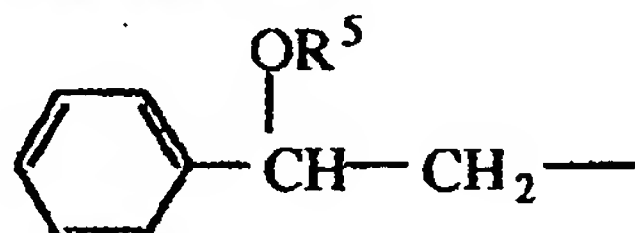
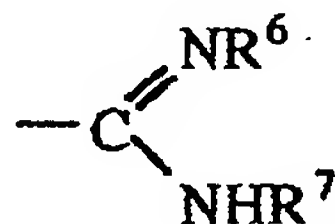
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】

(式中、R¹ は水素、塩素または水酸基を表し、R¹ が*10 基、
【化2】(式中、R⁵ は炭素数1ないし6個の直鎖または枝分れした低級アルキル基)、(式中、R⁶、R⁷ は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)、

あるいは、R²、R³ は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいは、R³、R⁴ は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表す。R¹ が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²、R³ は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R⁴ は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミノ基を表す。)で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血小板凝集阻害剤に関

50

するものである。特に、以下に記す一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤に関する。血小板凝集阻害剤とは、血小板凝集が誘因の一つである虚血性脳血管障害、心筋梗塞、四肢末端血栓症などに伴う血流不全の改善に有用な薬剤である。

【0002】

【従来の技術】 一般式(I)で示される化合物が、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳保護作用を示し、血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療剤、血圧降下剤、脳心血管系の血栓症の予防および治療剤、脳機能改善剤等において有効な物質であることは既に公知である。(例えば特開昭57-156463号公報、特開昭57-200366号公報、特開昭58-121278号公報、特開昭58-121279号公報、特開昭59-93054号公報、特開昭60-81168号公報、特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報、特開平2-256617号公報など参照)。

【0003】

(3)

特開平6-80569

3

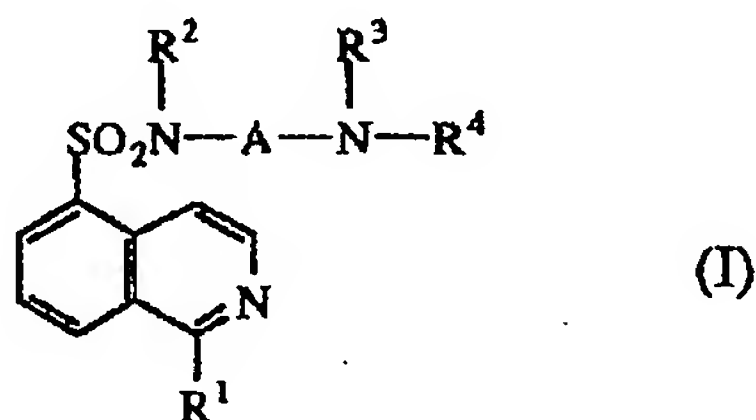
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、臨床応用可能な安全性の高いすぐれた血小板凝集阻害剤を提供することを目的とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、一般式(I)で示される化合物について研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳機能改善作用など従来知られている作用からは全く予期できない血小板凝集阻害効果を有していることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記的一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤を提供するものである。

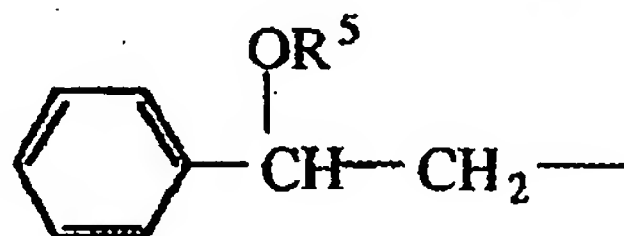
【0005】

【化3】

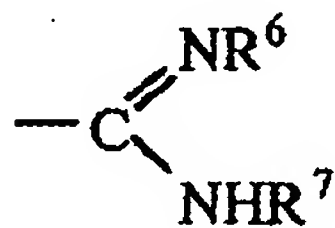


20

*



(式中、R⁵は炭素数1ないし6個の直鎖または枝分れた低級アルキル基)、



(式中、R⁶、R⁷は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)、

【0008】あるいは、R²、R³は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいは、R³、R⁴は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表す。R¹が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²、R³は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素

*【0006】(式中、R¹は水素、塩素または水酸基を表し、R¹が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²は水素原子、R³は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R⁴は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、

【0007】

【化4】

に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R⁴は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミノ基を表す。)本発明において、一般式(I)で示される具体的化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。

(1) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン

(2) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモピペラジン

(3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチ

(4)

特開平6-80569

5

6

ルホモピペラジン

(4) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-メチルホモピペラジン

(5) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 2, 3-ジメチルホモピペラジン

(6) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 3, 3-ジメチルホモピペラジン

(7) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 3-エチルホモピペラジン

(8) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 3-プロピルホモピペラジン 10

(9) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 3-イソブチルホモピペラジン

(10) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 3-フェニルホモピペラジン

(11) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 3-ベンジルホモピペラジン

(12) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-エチルホモピペラジン

(13) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-プロピルホモピペラジン 20

(14) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-ブチルホモピペラジン

(15) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-ペンチルホモピペラジン

(16) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-ヘキシルホモピペラジン

(17) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-フェニルホモピペラジン

(18) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 6-ベンジルホモピペラジン 30

(19) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 4-メチルホモピペラジン

(20) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 4-エチルホモピペラジン

(21) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 4-プロピルホモピペラジン

(22) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 4-ブチルホモピペラジン

(23) 1- (5-イソキノリンスルホニル) - 4-ヘキシルホモピペラジン 40

(24) N- (2-アミノエチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(25) N- (4-アミノブチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(26) N- (2-アミノ-1-メチルエチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(27) N- (2-アミノ-1-メチルベンチル) - 1-クロル-5-イソキノリン

(28) N- (3-アミノ-2-メチルブチル) - 1- 50

クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(29) N- (3-ジ-*n*-ブチルアミノプロピル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(30) N- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノエチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(31) N- (2-グアニジノエチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(32) N- (4-グアニジノブチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(33) N- (2-グアニジノ-1-メチルエチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(34) N- (1-グアニジノメチルベンチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(35) N- (2-グアニジノ-3-メチルブチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(36) N- (3-グアニジノ-2-メチルプロピル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(37) N- (4-グアニジノ-3-メチルブチル) - 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(38) 2-メチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(39) 2-エチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(40) 2-イソブチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(41) 2, 5-ジメチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(42) 1-メチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(43) 1-アミジノ-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(44) 1-アミジノ-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

(45) 1-アミジノ-3-メチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(46) 1-アミジノ-2, 5-ジメチル-4- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(47) N- (2-アミノエチル) - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(48) N- (4-アミノブチル) - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(49) N- (2-アミノ-1-メチルエチル) - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(50) N- (2-アミノ-1-メチルヘブチル) - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(51) N- (3-アミノ-2-メチルブチル) - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(52) N- [3- (N, N-ジブチルアミノ) プロピル] - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(5)

特開平6-80569

7

ド

(53) N- [2- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ) エチル] -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(54) N- (2-グアニジノエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(55) N- (4-グアニジノブチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(56) N- (2-グアニジノ-1-メチルエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(57) N- (1-グアニジノメチルベンチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(58) N- (2-グアニジノ-3-メチルブチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(59) N- (3-グアニジノ-2-メチルプロピル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(60) N- (4-グアニジノ-3-メチルブチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(61) 2-メチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(62) 2-エチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(63) 2-イソブチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(64) 2, 5-ジメチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(65) 1-メチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(66) 1-アミジノ-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(67) 1-アミジノ-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

(68) 1-アミジノ-3-メチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(69) 1-アミジノ-2, 5-ジメチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(70) N- (2-メチルアミノエチル) -1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(71) N- (2-エチルアミノエチル) -1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(72) N- (2-プロピルアミノエチル) -1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(73) N- (2-ブチルアミノエチル) -1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(74) N- (2-ヘキシルアミノエチル) -1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(75) 1- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(76) 1- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

8

(77) N- (2-メチルアミノエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(78) N- (2-エチルアミノエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(79) N- (2-プロピルアミノエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(80) N- (2-ブチルアミノエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(81) N- (2-ヘキシルアミノエチル) -1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(82) 1- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(83) 1- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

(84) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -4-メチルピペラジン

(85) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -4-n-ヘキシルピペラジン

(86) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -4-シナミルピペラジン

(87) 1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(88) N- (2-アミノエチル) -5-イソキノリンスルホンアミド

(89) N- (4-アミノブチル) -5-イソキノリンスルホンアミド

(90) N- (3-ジ-n-ブチルアミノプロピル) -5-イソキノリンスルホンアミド

(91) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -3-メチルピペラジン

(92) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -3-イソブチルピペラジン

(93) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -2, 5-ジメチルピペラジン

(94) N- (3-グアニジノ-2-フェニルプロピル) -5-イソキノリンスルホンアミド

(95) N- (6-グアニジノ-1-メチルヘブチル) -5-イソキノリンスルホンアミド

(96) 2- [2- (5-イソキノリンスルホンアミド) エチルアミノ] -2-イミダゾリン

(97) 2-アミジノ-1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(98) 4-アミジノ-2, 5-ジメチル-1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(99) 4-アミジノ-1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

(100) 4- (N¹, N²-ジメチルアミジノ) -1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(101) 4-アミジノ-3-ブチル-1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(6)

特開平6-80569

9

(102) 4-ヘキシル-1-(5-イソキノリンスルホン) エチレンジアミン

(103) N-(4-グアニジノブチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

(104) N-(2-グアニジノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

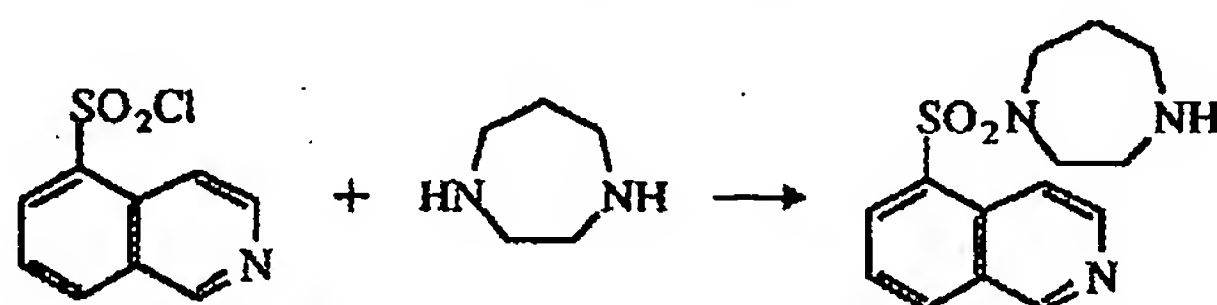
また、前記一般式(I)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

10

*【0009】一般式(I)で示される化合物は、公知の方法、例えば、特開昭57-156463号公報、特開昭57-200366号公報、特開昭58-121278号公報、特開昭58-121279号公報、特開昭59-93054号公報、特開昭60-81168号公報、特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報等に記載されている方法により合成することができる。代表例として、5-イソキノリンスルホン酸クロリドとホモピペラジンを反応させることにより合成する方法を下記に示す。

【0010】

【化5】



【0011】一般式(I)に示される化合物またはその酸付加塩を血小板凝集阻害剤として用いる場合、単独または薬剤として許容される担体と複合して投与される。その組成は、投与経路や投与計画等によって決定される。投与量は患者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。

【0012】治療量は一般に、非経口投与で0.01~20mg/kg・日、経口投与で0.02~40mg/kg・日である。一般式(I)で示される化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また非経口投与の場合、液体の殺菌した状態の形態で用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体または液状の毒性のない製剤的担体が組成に含まれる。

【0013】固体担体の例としては、通常ゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また、有効成分を補助薬とともに、あるいはそれなしに錠剤化、顆粒化、粉末包装される。これらの際に併用される賦形剤としては、水：ゼラチン：乳糖、グルコース等の糖類；コーン、小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類；ステアリン酸等の脂肪酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；タルク；植物油；ステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール；ガム：ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

【0014】これらのカプセル、錠剤、顆粒、粉末は一般的に1~80重量%、好ましくは1~60重量%の有効成分を含む。液状担体としては、一般に水、生理食塩水、デキストロースまたは類似の糖類溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましい。

【0015】非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(I)で示される化合物は

溶液を等張にするために、食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リドカイン溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液（静脈内注射用）等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01~20重量%、好ましくは0.1~10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。

【0016】経口投与の液剤の場合0.01~20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップがよい。この場合の担体としては香料、シロップ、製剤学的ミセル体等の水様賦形剤を用いる。

【0017】

【実施例】以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。但し、本発明は、その要旨を越えない限り、以下の実施例により何等の限定を受けるものではない。

【0018】

【実施例1】ヒト静脈より3.8%クエン酸ナトリウム1/10容を添加して採血した血液を1000回転15分間遠心分離し、血小板多血しょう（PRP）を調製した。次に、血小板凝集計のキュベットにPRP200μlおよび純水に溶かした被験化合物25μlを加えて混和し、37℃、3分間インキュベートした後、攪拌しながら血小板凝集誘起物質としてアデノシン二リン酸（ADP）溶液（終濃度10μM）および9,11-ジオキシー-9α,11α-メタノエポキシ-プロスタグランジンF₂α（U-46619）溶液（終濃度25μM）25μlを添加し、血小板凝集に伴う透過度の変化を測定した。被験化合物の濃度を種々変えて測定を行い、本測定系で血小板凝集を50%阻害する化合物の濃度、IC₅₀値を求めた。結果を表1に示す。化合物(1)及び化合物(83)はADPによる血小板凝集を抑制した。一般式(I)で示される化合物が血小板凝集阻害剤として

(7)

特開平6-80569

11

有効である事が示唆された。

【0019】

【実施例2】

マウス急性肺血栓塞栓に対する効果

被験化合物を、前日より絶食させたd d yマウス(雄、5週齢)20匹に経口投与した後、15分間おいて血小板凝集誘起物質すなわちアデノシン二リン酸(ADP)溶液(注1)を尾静脈内より投与し、10分以内の死亡数を観察し、ちょうど対照群(注2)の死亡率に対し50%の抑制を示す化合物の濃度 IC_{50} 値を求めた。結果を表2に示す。化合物(1)及び化合物(83)はマウス急性肺血栓塞栓モデルに対して効果を示した。

【0020】一般式(I)で示される化合物が血小板凝集が誘因の一つである虚血性脳血管障害、心筋梗塞、四*

成分

化合物(1)塩酸塩	
結晶セルロース	
乳糖	
ステアリン酸マグネシウム	
カルボキシメチルセルロースカルシウム	

(2)無菌注射剤

以下の成分を蒸留水に溶解し、その後、水を添加し必要な最終重量にする。この溶液2mlをアンプルに密封※

成分

化合物(1)塩酸塩	
塩化ナトリウム	
蒸留水	

【0024】

★ ★【表1】

被験薬	IC_{50} (μM)
化合物 (1) 塩酸塩	20
化合物 (83) 塩酸塩	30

【0025】

【表2】

12

*肢末端血栓症などに伴う血流不全の改善に有用な薬剤である事が示唆された。

【0021】

【実施例3】被験化合物を純水に溶解し、S l c : I C R系5週齢の雄マウスに経口単回投与し、マウスの死亡率が50%となる被験化合物量から LD_{50} 値を求めた。結果を表3に示す。一般式(I)に示す化合物は、薬理効果発現量と LD_{50} の値に10倍の開きがあり、該化合物の安全性が確認された。

【0022】

【実施例4】

製剤化例

(1)錠剤

以下の成分を含む錠剤を既知の方法により調製する。

調製例

30mg
40mg
103mg
2mg
5mg

計180mg

※し、加熱殺菌する。

【0023】

調製例

50mg
16mg
適量

全量2mlとする。

(8)

特開平6-80569

1314

被験薬	LD ₅₀ (mg/kg)
化合物 (1) 塩酸塩	30
化合物 (83) 塩酸塩	30

(注1) ADP溶液は400mg/10ml (生理食塩水)/kgを投与した。

(注2) 対照群に於ける死亡率が80%になるように、ADP溶液の濃度および投与量を設定した。

【0026】 * * 【表3】

被験薬	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
化合物 (1) 塩酸塩	300
化合物 (83) 塩酸塩	300

【0027】 集が誘因の一つである虚血性脳血管障害、心筋梗塞、四肢末端血栓症などに伴う血流不全の改善に有用である。

【発明の効果】 本発明の血小板凝集阻害剤は、血小板凝 30

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 217/24				
405/12	2 1 7	8829-4C		
405/14		8829-4C		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.